



TITLE:

Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yamamoto, Ryusuke

CITATION:

Yamamoto, Ryusuke. Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22041>

RIGHT:

To include the final, published version of the article in a thesis and/or dissertation in print. If required by the degree-conferring institution, an electronic version of the final, published version may be deposited into a thesis repository as long as a link to the article on The Journal of Immunology Web site is included.

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	山本 隆介
論文題目	Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function (胸腺から発生して自然免疫系と関連して機能する特殊な骨髄T細胞の研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>CD8 陽性、CD4 陽性 $\alpha \beta$ T 細胞は獲得免疫系において主要な役割を果たしており、それぞれ胸腺において自己抗原を提示する MHC class I と class II と、T 細胞受容体 (TCR) による選択を介して発生する。また、可変性のない TCR をもつ NKT 細胞や MAIT 細胞といった $\alpha \beta$ T 細胞も存在し、それぞれ非ペプチド抗原と結合した MHC 様分子である CD1d と MR1 による拘束を介して発生するが、いずれも一部は CD4 も CD8 も発現しない細胞として末梢組織に存在している。こうした可変性のない TCR をもつ $\alpha \beta$ T 細胞や $\gamma \delta$ T 細胞は固有の臓器分布性を示し、皮膚や腸管上皮に存在することで組織傷害時に宿主を守る前衛的な役割を担っている。</p> <p>本研究では、成熟した健常マウスにおいて、リンパ組織ではほとんど認めない CD4 陰性 CD8 陰性 (DN) の $\alpha \beta$ T 細胞が、骨髄で多く存在し、NKT 細胞や MAIT 細胞とは異なり多様な TCR レパトアを持つことを示した。その骨髄に存在する DN $\alpha \beta$ T 細胞を BMDNT 細胞と名付け、遺伝子改変マウスを用いた解析からその発生は胸腺依存的で、Notch シグナルと IL-7 を必要とするが、既知の拘束因子である MHC class I、MHC class II、CD1d、MR1 のいずれも必要としないことを示した。また BMDNT 細胞は、骨髄で恒常的に増殖しており、それが骨髄内に豊富に存在するミエロイド細胞から分泌される IL-1 β を介して引き起こされていることを示した。また BMDNT 細胞は TCR 刺激によって、GM-CSF、IL-17、CCL ケモカインを含む種々のサイトカインを分泌し、ミエロイド細胞の分化誘導や化学誘引に関与していることが示唆された。一方で、BMDNT 細胞は細胞表面には NK 受容体を発現し、特定の腫瘍細胞に対して NK 細胞様の細胞障害活性をもつことを示した。さらに、Toll 様受容体のリガンドを全身投与すると、骨髄内において BMDNT 細胞の増殖の亢進と活性化が認められ、それがミエロイド細胞において IL-1 β の産生が亢進することによって引き起こされている可能性を示した。</p> <p>これらの結果は、胸腺において TCR による選択を介さずに発生する $\alpha \beta$ T 細胞が存在し、その細胞は骨髄で維持されて自然免疫系と関連して機能することで、造血環境において微生物や腫瘍細胞の排除に寄与し、自然免疫系の一翼を担っていることを示唆している。</p> <p>以上の研究は、自然免疫系と獲得免疫系を橋渡しする免疫細胞についてその発生機序や機能の解明に貢献し、免疫学の発展に寄与するところが多い。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>CD8 陽性、CD4 陽性 $\alpha \beta$ T 細胞は獲得免疫系において主要な役割を担っており、それぞれ胸腺において自己抗原を提示する MHC class I または class II と、T 細胞受容体 (TCR) による選択を介して発生する。また NKT 細胞や MAIT 細胞といった可変性のない TCR をもつ $\alpha \beta$ T 細胞は、それぞれ非ペプチド抗原と結合した MHC 様分子である CD1d あるいは MR1 による拘束を介して発生するが、一部は CD4 も CD8 も発現せずに末梢組織に存在する。本研究では、成熟した健常マウスの骨髄において多様な TCR レパトアを持つ CD4 陰性 CD8 陰性 (DN) $\alpha \beta$ T 細胞が多く存在し、その骨髄に存在する DN $\alpha \beta$ T (BMDNT) 細胞の発生は胸腺依存的で、Notch シグナルと IL-7 を必要とするが、既知の拘束因子のいずれも必要としないことを示した。また BMDNT 細胞は、ミエロイド細胞から分泌される IL-1 β を介して骨髄で恒常的に増殖しており、TCR 刺激によって種々のサイトカインを分泌する一方で、NK 受容体を発現し、NK 細胞様の細胞障害活性をもつことを示した。さらに、Toll 様受容体のリガンドを全身投与すると、骨髄において BMDNT 細胞の増殖亢進と活性化が認められることを示した。これらの結果は、胸腺において TCR による選択を介さずに発生する $\alpha \beta$ T 細胞が、骨髄で維持・増殖し、造血環境において自然免疫系の一翼を担っていることを示唆している。</p> <p>以上の研究は、自然免疫系と獲得免疫系を橋渡しする免疫細胞についてその発生機序や機能の解明に貢献し、免疫学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年 8 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			